

Показатели артериальной жесткости и суточного профиля артериального давления у женщин с раком молочной железы до и после химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом

Саталкина Т. С., Бродская Т. А., Гельцер Б. И., Котельников В. Н.

Цель. Оценка параметров артериальной ригидности и суточного профиля артериального давления (АД) при раке молочной железы (РМЖ) у женщин с нормотонзией, маскированной артериальной гипертензией (МАГ) и гипертонической болезнью (ГБ) до и после химиотерапии (ХТ) комбинацией доксорубина и циклофосфамида.

Материал и методы. В исследовании участвовали 158 женщин с впервые установленным РМЖ IIA-IIIА стадий. До начала ХТ больные были разделены на 2 группы, первую из которых составили 109 женщин с нормальным клиническим АД, а вторую — 49 с ранее диагностированной ГБ 1-2 стадии. До начала ХТ и через 7-14 дней после ее окончания проводили суточное мониторирование АД (СМАД) и неинвазивную артериографию. Анализировали среднесуточный уровень систолического АД (СрСАД) и диастолического АД (СрДАД), вариабельность, индекс времени САД и ДАД, степень их ночного снижения и величину утреннего подъема. Определяли скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте, индекс аугментации (ИА), центральное САД, пульсовое давление, индексы систолической, диастолической площади и их отношение.

Результаты. По результатам СМАД, проведенного перед началом ХТ, среди обследованных с нормальным уровнем клинического АД были выделены две подгруппы. Первая объединяла 55 (50,5%) женщин с нормотонзией, вторая — 54 (49,5%) с впервые выявленной МАГ. Общим трендом модификации СМАД после ХТ являлось снижение СрСАД и СрДАД, их избыточная вариабельность и тенденция к тахикардии. ХТ на основе доксорубина и циклофосфамида ассоциируется с увеличением показателей СРПВ и ИА у обследованных всех групп, свидетельствующее о повышении артериальной жесткости. Указанные изменения были более выраженными при коморбидности РМЖ с МАГ и ГБ.

Заключение. У женщин с РМЖ комплексная оценка суточного профиля АД и ригидности артериального русла, скорости клубочковой фильтрации и фракции выброса миокарда левого желудочка является информативным инструментом для своевременного выявления признаков васкулотоксичности ХТ и предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: рак молочной железы, васкулотоксичность, химиотерапия, артериальная ригидность.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия.

Саталкина Т. С. — аспирант, Школа медицины и наук о жизни, Департамент клинической медицины, ORCID: 0000-0002-5192-4911, Бродская Т. А. — д.м.н., профессор, Школа медицины и наук о жизни, Департамент клинической медицины, ORCID: 0000-0002-9836-6339, Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. Российской академии наук, зам. директора по научной работе, Школа медицины и наук о жизни, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Котельников В. Н.* — д.м.н., профессор, Школа медицины и наук о жизни, Департамент клинической медицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 671235@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, Вр — вариабельность, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ЗНО — злокачественные новообразования, ИА — индекс аугментации, ИВ — индекс времени, ИПД — индекс диастолической площади, ИПС — индекс систолической площади, МАГ — маскированная артериальная гипертензия, РМЖ — рак молочной железы, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СрДАД — средний уровень диастолического артериального давления, СрСАД — средний уровень систолического артериального давления, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХТ — химиотерапия.

Рукопись получена 25.04.2024

Рецензия получена 17.06.2024

Принята к публикации 10.09.2024



Для цитирования: Саталкина Т. С., Бродская Т. А., Гельцер Б. И., Котельников В. Н. Показатели артериальной жесткости и суточного профиля артериального давления у женщин с раком молочной железы до и после химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):5920. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5920. EDN WSAFNU

Arterial stiffness and 24-hour blood pressure profile in women with breast cancer before and after chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide

Satalkina T. S., Brodskaya T. A., Geltser B. I., Kotelnikov V. N.

Aim. To evaluate arterial stiffness and 24-hour blood pressure (BP) profile in breast cancer (BC) in women with normotension, masked hypertension (MH) and primary hypertension (HTN) before and after chemotherapy (CT) with a combination of doxorubicin and cyclophosphamide.

Material and methods. The study involved 158 women with newly diagnosed stage IIA-IIIА BC. Before chemotherapy, the patients were divided into 2 groups. The first group included 109 women with normal clinical BP, and the second group included 49 women with previously diagnosed stage 1-2 HTN. Before chemotherapy and 7-14 days after its completion, 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) and noninvasive arteriography were performed. The mean 24-hour systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP), variability, time indices of SBP and DBP, their nighttime decrease and morning rise were analyzed. The pulse wave velocity (PWV) in the aorta, augmentation index (AI), central systolic BP, pulse pressure, systolic and diastolic area indices and their ratio were determined.

Results. According to ABPM conducted before the start of chemotherapy, two subgroups were identified among the examined patients with normal clinical BP. The first group included 55 (50,5%) women with normotension, while the second group — 54 (49,5%) women with newly diagnosed MH. The general trend of ABPM modification after chemotherapy was a decrease in mean 24-hour SBP and DBP, their excessive variability and a tendency towards tachycardia. Doxorubicin and cyclophosphamide-based chemotherapy is associated with an increase in PWV and AI in all groups of subjects, indicating an increase in arterial stiffness. These changes were more pronounced in the case of comorbidity of BC with MH and primary HTN.

Conclusion. In BC women, a comprehensive assessment of the 24-hour BP profile and arterial stiffness, glomerular filtration rate and left ventricular myocardial ejection fraction is an informative tool for the timely detection of chemotherapy vascular toxicity and the prevention of adverse cardiovascular events.

Keywords: breast cancer, vascular toxicity, chemotherapy, arterial stiffness.

*Corresponding author:
671235@mail.ru

Relationships and Activities. The work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the project FZNS-2023-0010 of the State Assignment of Far Eastern Federal University.

Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia.

Satalkina T.S. ORCID: 0000-0002-5192-4911, Brodskaya T.A. ORCID: 0000-0002-9836-6339, Geltser B.I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Kotelnikov V.N.* ORCID: 0000-0001-5830-1322.

Received: 25.04.2024 **Revision Received:** 17.06.2024 **Accepted:** 10.09.2024

For citation: Satalkina T.S., Brodskaya T.A., Geltser B.I., Kotelnikov V.N. Arterial stiffness and 24-hour blood pressure profile in women with breast cancer before and after chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):5920. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5920. EDN WSAFMU

Ключевые моменты

- У женщин с впервые выявленным раком молочной железы (РМЖ) после адъювантной химиотерапии (ХТ) доксорубицином и циклофосфамидом фиксируются изменения суточного профиля артериального давления, зависящие от его исходного уровня.
- После ХТ доксорубицином и циклофосфамидом у больных РМЖ регистрируется увеличение артериальной жесткости, которое было более заметным при коморбидности РМЖ с маскированной артериальной гипертензией и гипертонической болезнью. Указанные изменения свидетельствуют о структурно-функциональной перестройке артериального русла.
- Неинвазивная артериография и суточное мониторирование артериального давления являются информативными инструментами для оценки признаков васкулотоксичности ХТ у женщин с РМЖ.

Распространенность рака молочной железы (РМЖ) у женщин преобладает среди всех злокачественных новообразований (ЗНО), составляя 21,2%. Постоянное совершенствование технологий ранней диагностики и лечения РМЖ способствует увеличению безрецидивной и общей выживаемости, уровень которой у женщин с РМЖ за последние 40 лет вырос с 40% до 78% [1]. Вместе с тем появляется все больше публикаций, указывающих на ограничение эффективности применения противоопухолевых препаратов, обусловленное их кардиоваскулярной токсичностью, которая чаще всего представлена сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца, нарушением сердечного ритма, поражением артериальных и венозных бассейнов [2]. Показано, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), индуцированные проведением комплексной противоопухолевой терапии, являются основной причиной смертности у 15,9% женщин

Key messages

- In women with newly diagnosed breast cancer (BC), after adjuvant chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, changes in the 24-hour blood pressure profile (DBP) are recorded, depending on its initial level.
- After chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, an increase in arterial stiffness is recorded in patients with BC, which was more noticeable in the comorbidity of BC with masked hypertension and primary hypertension. These changes indicate a structural and functional arterial system restructuring.
- Noninvasive arteriography and 24-hour blood pressure monitoring are informative tools for assessing signs of chemotherapy vascular toxicity in BC women.

с РМЖ, что сопоставимо с уровнем смертности от прогрессирования РМЖ (15,1%) [3].

Препараты, применяемые для лечения РМЖ, характеризуются высокой сердечно-сосудистой токсичностью. К ним относятся антрациклиновые антибиотики (доксорубин), блокаторы человеческого эпидермального фактора роста 2, алкилирующие агенты (циклофосфамид) и таксаны (доцетаксел, паклитаксел) [4]. В последние годы основное внимание исследователей было сосредоточено на анализе различных клинко-патогенетических аспектов кардиотоксичности этих препаратов, в то время как механизмы их воздействия на сосудистую систему были изучены в меньшей степени. Одним из наиболее частых проявлений васкулотоксичности химиотерапии (ХТ) является возникновение "новой" или дестабилизация исходной АГ путем прямого повреждения и дисфункции клеток эндотелия [5]. Эндотелиальная дисфункция является ранним маркером атеросклеротического повреждения артерий, повышающего риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, связанных с развитием инфаркта миокарда и инсульта.

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели у женщин с РМЖ до и после ХТ, Ме (95% ДИ)

Показатель	До проведения ХТ	После проведения ХТ	p-value
ИМТ, кг/м ²	25,5 [23; 27,4]	24,8 [23,8; 25,9]	p=0,072
ОХС, ммоль/л	4,7 [4,4; 5,1]	5,4 [4,8; 5,6]	p=0,041
Глюкоза, ммоль/л	4,2 [3,9; 4,5]	4,4 [4,2; 4,7]	p=0,086
Эритроциты, 10 ⁹ /л	4,3 [4,1; 4,5]	3,9 [3,6; 4,3]	p=0,043
Гемоглобин, г/л	123,4 [120,5; 126,2]	115,7 [109,1; 117,4]	p=0,037
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,3 [4,9; 5,6]	4,2 [3,7; 4,5]	p=0,0033
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	89,7 [87,3; 93,6]	91,7 [88,6; 93,1]	p=0,12
ФВ ЛЖ, %	66,8 [65,1; 68,4]	56,4 [54,2; 61,4]	p=0,029
Табакокурение, %	12	7	p=0,0021
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, %	69	69	

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХТ — химиотерапия.

Ранняя верификация признаков васкулотоксичности, связанной с ХТ, открывает возможности для разработки эффективных методов ее профилактики и снижения распространенности кардиоваскулярных осложнений. Согласно данным ряда исследований, к таким признакам можно отнести избыточную жесткость артерий, обладающую прогностическим значением в отношении смертности от кардиоваскулярных причин при проведении ХТ. Доксорубин широко применяется в лечении РМЖ, а его влияние на повышение артериальной жесткости подтверждено рядом исследований [6, 7]. Препарат алкилирующего действия — циклофосфамид, применяемый в комбинации с доксорубином, также обладает васкулотоксичностью за счет окислительного повреждения эндотелиальных клеток [8]. Тем не менее в настоящее время отсутствуют данные об особенностях реализации васкулотоксичного потенциала этих препаратов у женщин с РМЖ при различном исходном уровне артериального давления (АД).

Цель исследования состояла в оценке параметров артериальной ригидности и суточного профиля АД при РМЖ у женщин с нормотензией, маскированной АГ (МАГ) и гипертонической болезнью (ГБ) до и после ХТ комбинацией доксорубина и циклофосфамида.

Материал и методы

В исследование были включены 154 женщины с верифицированным по данным гистологического исследования диагнозом РМЖ IIA-IIIa стадии, которые проходили обследование и лечение в ГБУЗ "Приморский краевой онкологический диспансер". Исследование соответствовало стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. Работа была одобрена этическим комитетом Дальневосточного Федерального университета (протокол № 1 от 09.12.2021). Критерии включения в исследование:

впервые диагностированный РМЖ IIA-IIIa стадии, назначение адъювантной ХТ доксорубином и циклофосфамидом, возраст ≥18 лет, наличие информированного согласия. Критерии исключения: метастатический РМЖ, ХТ в анамнезе по поводу ЗНО других локализаций, наличие сопутствующих заболеваний (цереброваскулярной патологии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, симптоматической АГ, эндокринных заболеваний), беременность и период лактации.

До начала ХТ больные были разделены на 2 группы, в первую из которых вошли 109 женщин с нормальным или высоким нормальным "офисным" АД, в анамнезе которых отсутствовали зафиксированные эпизоды повышения АД. Вторую группу составили 45 больных с ранее диагностированной ГБ I-2 стадии с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE 2, получающие стандартную гипотензивную терапию, отвечающую принципам лечения данной категории больных [9]. Всем пациенткам выполнено оперативное лечение РМЖ с последующим назначением 4 курсов ХТ на основе комбинации доксорубина (60 мг/м²) и циклофосфамида (600 мг/м²), средняя продолжительность которой составляла 3 мес. До начала ХТ и через 7-14 дней после ее окончания больным проводили суточное мониторирование АД (СМАД) на регистраторе ИАД-01-1 "Валента" (Россия) и неинвазивную артериографию на артериографе TensioClinic с программным обеспечением TensioMed (Венгрия). СМАД выполнялось в течение 24 ч, начиная с 9-10 утра. Интервалы между измерениями составляли 15 мин днем и 30 мин ночью. Анализировали следующие показатели: средний уровень систолического АД (СрСАД) и диастолического АД (СрДАД) за сутки, вариабельность (Vp) САД и ДАД, индекс времени (ИВ) САД и ДАД, степень их ночного снижения и величину утреннего подъема. Анализировали следующие показатели артериальной жесткости: скорость распространения пульсовой вол-

Таблица 2

Показатели суточного профиля АД у женщин с РМЖ до и после ХТ (Ме, 95% ДИ)

Показатели		Больные РМЖ			p-value
		Нормотензия (n=55)	МАГ (n=54)	ГБ (n=49)	
СрСАД сутки, мм рт.ст.	До ХТ	124 [122; 126]	135 [133; 138]	133 [135; 141]	p _{1,2} =0,03;
	После ХТ	117,7 [115,6; 122,3]	126,4 [122,7; 128, 8]	128,4 [126,5; 130,8]	p _{3,4} <0,0001; p _{5,6} =0,021
СрДАД сутки, мм рт.ст.	До ХТ	72 [68; 74]	86,4 [84; 91]	79,4 [73; 82]	p _{1,2} =0,045;
	После ХТ	69,2 [67,9; 73,2]	75,7 [72,3; 77,1]	76,1 [73,6; 78,4]	p _{3,4} <0,0001; p _{5,6} =0,062
ИБ САД сутки, %	До ХТ	13 [10; 15]	27,9 [25; 29]	26,5 [23; 28]	p _{1,2} =0,59;
	После ХТ	11,8 [9,7; 12,3]	16,2 [12,4; 19,8]	18,6 [15,4; 20,5]	p _{3,4} <0,0001; p _{5,6} =0,008
ИБ ДАД сутки, %	До ХТ	9,3 [7; 16]	25,2 [23; 43]	19,4 [16; 36]	p _{1,2} =0,8;
	После ХТ	8,1 [6,8; 10,5]	17,3 [14,8; 19,3]	15,2 [12,6; 17,2]	p _{3,4} =0,0067; p _{5,6} =0,055
Вр САД сутки, мм рт.ст.	До ХТ	8,2 [7; 12]	19,6 [14; 21]	20,7 [15; 23]	p _{1,2} =0,064;
	После ХТ	10,5 [9,1; 13,2]	25,2 [21,4; 28,5]	25,7 [22,6; 28,3]	p _{3,4} =0,032; p _{5,6} =0,043
Вр ДАД сутки, мм рт.ст.	До ХТ	6,1 [5; 10]	15,4 [11; 17]	15,3 [11; 19]	p _{1,2} =0,057;
	После ХТ	8,4 [6,2; 10,6]	22,1 [18; 25,6]	13,3 [11,2; 16,1]	p _{3,4} =0,021; p _{5,6} =0,14
СНС САД, %	До ХТ	15,8 [12; 17]	8,4 [6; 10]	9 [7; 10]	p _{1,2} =0,91;
	После ХТ	14,3 [11,5; 15,7]	10,1 [8,2; 12,6]	11,2 [9,4; 14,1]	p _{3,4} =0,27; p _{5,6} =0,052
СНС ДАД, %	До ХТ	11,3 [9; 13]	9,4 [7; 11]	10,6 [10; 12]	p _{1,2} =0,71;
	После ХТ	12,5 [10,3; 15,2]	8,3 [6,7; 11,9]	11,1 [9,4; 13,3]	p _{3,4} =0,64; p _{5,6} =0,7
ВУП САД, мм рт.ст.	До ХТ	24,5 [22; 26]	29,7 [27; 31]	38,2 [36; 40]	p _{1,2} =0,064;
	После ХТ	20,5 [18,6; 22,4]	28,5 [26,4; 30,7]	29,7 [26,6; 32,1]	p _{3,4} =0,52; p _{5,6} =0,006
ВУП ДАД, мм рт.ст.	До ХТ	10,2 [9; 11]	16,2 [16; 19]	15,7 [13,8; 18]	p _{1,2} =0,96;
	После ХТ	11,7 [10,1; 13,4]	15,2 [10,7; 18,6]	13,8 [10,9; 16,4]	p _{3,4} =0,85; p _{5,6} =0,34
Среднее ЧСС за сутки, уд./мин	До ХТ	66,3 [64,2; 68,5]	69,5 [68,1; 72,9]	65,3 [62,7; 71,2]	p _{1,2} =0,0002;
	После ХТ	86,4 [82,8; 91,7]	88,6 [85,4; 93,2]	82,3 [78,7; 85,6]	p _{3,4} =0,0015; p _{5,6} <0,0001

Примечание: p_{1,2} — достоверность различий показателей СМАД у больных с нормотензией до и после ХТ; p_{3,4} — в группе МАГ до и после ХТ; p_{5,6} — в группе ГБ до и после ХТ.

Сокращения: АД — артериальное давление, Вр — вариабельность, ВУП — величина утреннего подъема, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБ — индекс времени, МАГ — "маскированная" артериальная гипертензия, РМЖ — рак молочной железы, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СНС — степень ночного снижения, СрДАД — среднесуточный уровень диастолического артериального давления, СрСАД — среднесуточный уровень систолического артериального давления, ХТ — химиотерапия, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ны (СРПВ) в аорте, индекс аугментации (ИА), центральное САД, пульсовое давление, индексы систолической и диастолической площади (ИПС, ИПД), характеризующие объемно-временное соотношение перфузии коронарных артерий в периоды систолы и диастолы. Определялась разница между периферическим и центральным САД (ΔСАД). Значения параметров определялись как оптимальные (ИА <-30%; СРПВ <7,0 м/с), нормальные (ИА от -30 до -10%; СРПВ 7,0-10 м/с), повышенные (ИА от -10 до 10%; СРПВ 10-12 м/с), патологические (ИА >10%; СРПВ >12 м/с). Всем обследованным определяли показатель скорости клубочковой фильтрации и проводили эхокардиографию по стандартной методике.

Проверка статистических гипотез методом Шапиро-Уилка демонстрировала отклонение распределения признаков от нормального. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью описательных методов статистики: Ме и их 95% доверительных интервалов (ДИ), непараметрического теста Манна-Уитни. ДИ рассчитывали методом бутстреп (bootstrap). Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициента Спирмена. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты

Оценка клинико-лабораторных данных до и после ХТ указывала на неравнозначное влияние комби-

Таблица 3

Показатели неинвазивной артериографии у женщин с РМЖ до и после проведения ХТ (Ме, 95% ДИ)

Показатели		РМЖ			p-value
		Нормотензия (n=55)	МАГ (n=54)	ГБ (n=49)	
СРПВ, м/с	До ХТ	6,4 [5,6; 6,8]	9,1 [8,6; 9,5]	10,8 [10,3; 11,2]	$p_{1,2}=0,016$; $p_{3,4}<0,0001$; $p_{5,6}=0,02$
	После ХТ	9,7 [6,7; 11,4]	12,2 [10,7; 14,9]	13,4 [10,8; 15,9]	
СРПВ >10 м/с, абс. (%)	До ХТ	1 (2%)	15 (28,5%)	17 (35,4%)	$p_{1,2}=0,7$; $p_{3,4}<0,0001$; $p_{5,6}<0,0001$
	После ХТ	2 (3%)	21 (38,9%)	27 (55,1%)	
СРПВ >12 м/с, абс. (%)	До ХТ	—	7 (14,1%)	8 (17,4%)	$p_{3,4}=0,034$; $p_{5,6}=0,005$
	После ХТ	—	10 (18,5%)	12 (24,5%)	
ИА, %	До ХТ	-35,33 [-34,73; -36,48]	9,82 [9,04; 10,52]	13,65 [12,97; 14,25]	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{3,4}=0,07$; $p_{5,6}=0,004$
	После ХТ	-9,61 [-7,32; -10,84]	11,3 [10,45; 12,57]	17,36 [14,93; 20,7]	
ПД, мм рт.ст.	До ХТ	41,1 [39,6; 41,7]	55,7 [55,3; 56,2]	53,3 [52,7; 53,8]	$p_{1,2}=0,057$; $p_{3,4}=0,051$; $p_{5,6}=0,12$
	После ХТ	45,2 [43,3; 47,9]	51,4 [50,7; 52,8]	50,8 [48,4; 53,7]	
цСАД, мм рт.ст.	До ХТ	112,6 [111,5; 113,1]	118,3 [116,8; 119,7]	115,2 [114,2; 116,7]	$p_{1,2}=0,2$; $p_{3,4}=0,015$; $p_{5,6}=0,083$
	После ХТ	110,4 [108,2; 114,3]	111,7 [108,5; 115,6]	113,7 [110,5; 117,5]	
ΔСАД, мм рт.ст.	До ХТ	10,4 [9,6; 11,2]	7,2 [5,7; 7,8]	5,45 [5,03; 5,84]	$p_{1,2}=0,46$; $p_{3,4}=0,037$; $p_{5,6}=0,042$
	После ХТ	9,2 [8,7; 10,8]	10,4 [8,2; 13,1]	9,4 [5,9; 12,7]	
ИПС, %	До ХТ	39,04 [38,56; 39,82]	46,36 [45,87; 47,42]	50,77 [49,88; 51,36]	$p_{1,2}=0,9$; $p_{3,4}=0,06$; $p_{5,6}=0,014$
	После ХТ	40,72 [39,17; 42,45]	49,25 [47,84; 52,75]	55,41 [49,43; 60,5]	
ИПД, %	До ХТ	60,96 [60,14; 61,52]	53,64 [52,78; 54,38]	49,23 [47,47; 50,63]	$p_{1,2}=0,3$; $p_{3,4}=0,17$; $p_{5,6}=0,2$
	После ХТ	58,35 [56,43; 62,56]	50,94 [48,67; 51,69]	47,96 [44,85; 50,12]	
ИПС/ИПД, усл. ед.	До ХТ	0,64 [0,25; 0,93]	0,86 [0,47; 1,42]	1,03 [0,83; 1,57]	$p_{1,2}=0,08$; $p_{3,4}<0,0001$; $p_{5,6}=0,5$
	После ХТ	0,78 [0,53; 0,88]	1,06 [0,84; 1,22]	1,14 [1,09; 1,35]	

Примечание: $p_{1,2}$ — достоверность различий в группе нормотензии до и после ХТ; $p_{3,4}$ — достоверность различий в группе МАГ до и после ХТ; $p_{5,6}$ — достоверность различий в группе ГБ до и после ХТ.

Сокращения: АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ИА — индекс аугментации, ИПД — индекс диастолической площади, ИПС — индекс систолической площади, МАГ — "маскированная" артериальная гипертензия, ПД — пульсовое давление, РМЖ — рак молочной железы, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ХТ — химиотерапия, цСАД — центральное систолическое артериальное давление, ΔСАД — разница между периферическим и центральным систолическим артериальным давлением.

нации доксорубина и циклофосфида на анализируемые параметры (табл. 1). Так, по завершении курса ХТ наблюдалось статистически значимое снижение содержания в крови уровня эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина, ассоциированное с угнетающим воздействием данных препаратов на гемопоэз. Отмечено также повышение концентрации общего холестерина в сыворотке крови, что указывает на отрицательное влияние ХТ на липидный обмен, которое может быть связано с гепатотоксичностью и нарушением метаболизма холестерина. После завершения ХТ наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка по сравнению с исходным уровнем, значение которого не выходило за пределы нормативных показателей, соответствующих сохраненной фракции выброса. Межгрупповой анализ не выявил статистически значимых различий в показателях индекса массы тела, скорости

клубочковой фильтрации и уровня глюкозы. Отмечено снижение количества курящих женщин после окончания ХТ, что, вероятно, связано с изменениями вкусовых и обонятельных ощущений, вызванными проведенной терапией, и стремлением к соблюдению здорового образа жизни, включая отказ от курения. Большинство обследованных женщин имелиотягощенную наследственность по ССЗ, что указывало на повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с предстоящей ХТ.

Согласно данным СМАД, проведенного перед началом ХТ, среди обследованных с нормальным или высоким нормальным уровнем клинического (офисного) АД были выделены две подгруппы. Первая из них объединяла 55 (50,5%) женщин с "истинной" нормотензией, вторая — 54 (49,5%) с впервые выявленной МАГ (табл. 2). Анализ показателей суточного

профиля АД на этом этапе исследования представлен нами в ранее опубликованной работе [10].

При анализе данных СМАД после завершения ХТ установлено статистически значимое снижение СрСАД и СрДАД у женщин с РМЖ и нормальным уровнем АД, а также при коморбидности РМЖ и МАГ. Среди женщин с ГБ отмечалось снижение СрСАД, однако изменений в уровне СрДАД выявлено не было. После ХТ у больных с МАГ и ГБ наблюдалось достоверное повышение Вр САД и снижение ИВ САД, а аналогичные изменения показателей Вр ДАД и ИВ ДАД фиксировались лишь у больных с коморбидностью РМЖ и МАГ. Кроме того, снижение величины утреннего подъема САД после ХТ отмечено только у пациентов с ГБ. У всех обследованных имело место увеличение частоты сердечных сокращений, что может быть связано с развитием анемии на фоне ХТ, а также с кардиотоксичностью доксорубина. Таким образом, результаты сопоставления показателей СМАД у женщин с РМЖ на различных этапах наблюдения указывают на определенные особенности их изменений после проведенной ХТ, связанные с исходным статусом кровообращения. Вместе с тем общим трендом модификации суточного профиля АД является снижение его среднесуточного уровня (за исключением СрДАД при ГБ), избыточная краткосрочная вариабельность и тенденция к тахикардии.

У больных РМЖ всех групп после ХТ фиксировалось достоверное увеличение показателей СРПВ и ИА по сравнению с исходным уровнем (табл. 3). При этом СРПВ >10 м/с имела место у 21 (38,9%) женщины с МАГ и у 27 (55,1%) — с ГБ, а СРПВ >12 м/с отмечена в 10 (18,5%) и 12 (24,5%) случаях, соответственно. Статистически значимое снижение центрального САД установлено у больных МАГ, при этом увеличение Δ САД наблюдалось как в группе МАГ, так и ГБ. Показатель ИПС был достоверно выше только среди больных с ГБ, а статистически значимое увеличение отношения ИПС/ИПД фиксировалось в группе женщин с МАГ. Корреляционный анализ показал наличие прямых взаимосвязей различной интенсивности между отдельными показателями СМАД и артериальной ригидности после проведения ХТ. Так, среди больных ГБ взаимосвязи были установлены между СРПВ и СрСАД ($r=0,57$; $p=0,028$), а также ИПС и ИВ САД ($r=0,61$; $p=0,014$). У женщин с коморбидностью РМЖ и МАГ корреляции средней силы фиксировались между ИА и Вр ДАД ($r=0,52$; $p=0,015$), СРПВ и ИВ ДАД ($r=0,54$; $p=0,037$). Менее значимые корреляционные отношения имели место между ИПС/ИПД и СрДАД ($r=0,39$; $p=0,042$). Полученные результаты могут свидетельствовать о наличии патофизиологических взаимосвязей между механизмами дисрегуляции АД и повышением жесткости центральных артерий, обусловленные влиянием ХТ.

Обсуждение

В последние годы в научных публикациях все большее внимание уделяется ранней диагностике и профилактике клинических проявлений васкуло-токсичности, связанной с применением противоопухолевой терапии при различных формах ЗНО, в т.ч. РМЖ у женщин. В ряде исследований артериальная жесткость рассматривается в качестве одного из универсальных маркеров повреждения артериального русла, индуцированного ХТ [7, 11]. Предиктивная значимость показателей артериальной ригидности, относительная простота и неинвазивность ее измерения являются важными аргументами для использования данного метода в качестве информативного инструмента, позволяющего верифицировать ранние признаки васкулотоксичности у больных РМЖ.

Результаты нашего исследования, полученные в динамике наблюдения за больными РМЖ, согласуются с результатами исследований других авторов, показавших влияние доксорубина на увеличение СРПВ, которое фиксировалось только в течение относительно короткого периода наблюдения (2–4 мес.) и было связано с нарушением эндотелий-зависимой релаксации. В более поздние сроки контроля эти изменения становились менее выраженными, что указывает на транзиторный и, возможно, адаптивный характер увеличения артериальной жесткости [12]. Следует отметить, что определение "изолированных" проявлений васкулотоксичности, опосредованных только воздействием доксорубина, затруднено, поскольку его негативные сосудистые эффекты развиваются или усугубляются на фоне воздействия индивидуальных факторов риска ССЗ: табакокурения, ожирения, атерогенной дислипидемии, наследственной предрасположенности и др. Чаще всего механизмы влияния доксорубина на повышение артериальной жесткости связывают с продуктами окислительного стресса и провоспалительными цитокинами, способствующим повреждению эндотелия. Высвобождение свободных радикалов ассоциируется с увеличением жесткости артерий за счет структурной перестройки сосудистого матрикса, связанного с изменением регуляции тонуса гладкомышечных клеток сосудов [13]. Исследования подтверждают влияние циклофосфида на сосудистую систему путем прямого воздействия на сосудистый эндотелий, однако этот препарат не был идентифицирован как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений после ХТ [8].

Необходимо отметить, что в исследовании продемонстрированы гипотензивные эффекты проводимой ХТ, которые характеризовались снижением среднесуточного АД. Помимо широко признанного токсического воздействия ХТ на эндотелиальные клетки, доксорубин влияет на функцию гладкомышечных клеток сосудов, ослабляя их сокращение.

Точные механизмы данного воздействия остаются неясными, но существуют гипотезы, свидетельствующие о снижении экспрессии $\alpha 1$ -адренергических рецепторов и прямом повреждении гладкомышечных клеток сосудов активными формами кислорода [14]. Наблюдаемый нами гипотензивный эффект может быть обусловлен также прямой кардиотоксичностью доксорубина, поскольку известно, что он ухудшает сократительную функцию сердечной мышцы и нарушает баланс кальция в миоцитах, приводя к снижению сердечного инотропизма. Одной из важных причин нарушения регуляции АД является вегетативная дисфункция, характеризующаяся токсическим воздействием доксорубина на симпатические нейроны сердца [15]. Помимо этого, снижение АД при ХТ может быть индуцировано анемическим синдромом, снижением физической активности, потерей жидкости и электролитов, связанной с рвотой и диареей. Несмотря на обнаруженные гипотензивные эффекты ХТ у женщин с РМЖ, имеются данные об отсроченных сердечно-сосудистых осложнениях в виде возникновения "новой" или дестабилизации существующей АГ. К патофизиологическим механизмам, уча-

ствующим в этих процессах, относятся ускоренное клеточное и тканевое старение, аномальное ремоделирование артерий, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и др. [5].

Ограничения исследования. К ограничениям исследования следует отнести необходимость контроля показателей СМАД и артериальной ригидности у женщин с РМЖ в динамике дальнейшего наблюдения, в т.ч. при использовании других схем ХТ.

Заключение

У женщин с РМЖ комплексная оценка суточного профиля АД и ригидности артериального русла, скорости клубочковой фильтрации и фракции выброса миокарда левого желудочка является информативным инструментом для своевременного выявления признаков васкулотоксичности ХТ и предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

Литература/References

- Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, et al. Breast Cancer Statistics, 2022. CA: a cancer journal for clinicians. 2022;72(6):524-41. doi:10.3322/caac.21754.
- Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
- Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. Breast cancer research: BCR. 2011;13(3):R64. doi:10.1186/bcr2901.
- McLaughlin M, Florida-James G, Ross M. Breast cancer chemotherapy vascular toxicity: a review of mediating mechanisms and exercise as a potential therapeutic. Vascular biology (Bristol, England). 2021;3(1):R106-R120. doi:10.1530/VB-21-0013.
- Brodskaya TA, Geltser BI, Satalkina TS, et al. Hypertension and breast cancer in women: mechanisms of comorbidity and drug iatrogenism. Arterial Hypertension. 2022;28(2):147-56. (In Russ.) Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Саталкина Т.С. и др. Артериальная гипертензия и рак молочной железы у женщин: механизмы коморбидности и лекарственной ятрогении. Артериальная гипертензия. 2022;28(2):147-56. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-147-156.
- Yushchuk EN, Medvedeva EG, Filonenko DA, et al. Particularities of arterial stiffness dynamics on the background of breast cancer chemotherapy. Terapevticheskiy Arkhiv. 2023;95(8):621-6. (In Russ.) Ющук Е.Н., Медведева Е.Г., Филоненко Д.А. и др. Особенности динамики артериальной жесткости на фоне проведения химиотерапии рака молочной железы. Терапевтический архив. 2023;95(8):621-6. doi:10.26442/00403660.2023.08.202327.
- Novo G, Di Lisi D, Manganaro R, et al. Arterial Stiffness: Effects of Anticancer Drugs Used for Breast Cancer Women. Frontiers in physiology. 2021;12:661464. doi:10.3389/fphys.2021.661464.
- Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. The Canadian journal of cardiology. 2016;32(7):852-62. doi:10.1016/j.cjca.2015.12.023.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Satalkina TS, Geltser BI, Brodskaya TA, et al. Daily blood pressure profile and cardiometabolic risk factors in women with newly diagnosed breast cancer. Arterial Hypertension. 2023;29(5):481-92. (In Russ.) Саталкина Т.С., Гельцер Б.И., Бродская Т.А. и др. Суточный профиль артериального давления и факторы кардиометаболического риска у женщин с впервые выявленным раком молочной железы. Артериальная гипертензия. 2023;29(5):481-92. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-481-492. EDN ASOZJE.
- Solomou E, Aznaouridis K, Masoura C, et al. Aortic wall stiffness as a side-effect of anti-cancer medication. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2019;17(11):791-9. doi:10.1080/14779072.2019.1691528.
- Schneider C, González-Jaramillo N, Marcin T, et al. Time-dependent effect of anthracycline-based chemotherapy on central arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:873898. doi:10.3389/fcvm.2022.873898.
- Bosman M, Boen H, Franssen C, et al. Doxorubicin induces measurable vascular toxicity: assessment in a clinical and preclinical study. Cardiovascular Research. 2022;118(Issue Supplement_1, June 2022, cvac066.181). doi:10.1093/cvr/cvac066.181.
- Bosman M, Krüger DN, Favere K, et al. Doxorubicin Impairs Smooth Muscle Cell Contraction: Novel Insights in Vascular Toxicity. Int J Mol Sci. 2021;22(23):12812. doi:10.3390/ijms222312812.
- Afonso AI, Amaro-Leal Â, Machado F, et al. Doxorubicin Dose-Dependent Impact on Physiological Balance-A Holistic Approach in a Rat Model. Biology. 2023;2(7):1031. doi:10.3390/biology12071031.